

ОБЗОР

В.И. Козловский, А.В. Акулёнок

ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ КАК ФАКТОР, ВЕДУЩИЙ К АКТИВАЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ И ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Витебский государственный медицинский университет

Воздействие разнообразных факторов может приводить к повреждению эндотелиального слоя, что запускает сложный каскад межклеточных взаимодействий. Происходящая при этом активация лейкоцитов и тромбоцитов реализуется в виде усиления процессов тромбоза и воспаления, лежащих в основе развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

Выявлено, что увеличение содержания циркулирующих в крови эндотелиоцитов коррелирует с повышением адгезивных свойств лейкоцитов у больных артериальной гипертензией ($r=0,61$; $p<0,01$). Это подтверждает взаимосвязь повреждения эндотелия и активации лейкоцитов. Повышение числа ЦЭК является прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых катастроф – инфарктов миокарда ($r=0,29$; $p=0,04$), инсультов ($r=0,43$; $p=0,002$) и летальных исходов ($r=0,32$; $p=0,03$).

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются важной медико-социальной проблемой и стоят в ряду приоритетов национальных систем здравоохранения всех стран мира. Одной из проблем кардиологии является изучение патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, их осложнений, разработка и внедрение методов адекватной профилактики и лечения. В настоящее время определено, что центральное место в патогенезе некоторых сердечно-сосудистых заболеваний зани-

мают нарушения микроциркуляции [1,17], в основе которых лежит повреждение эндотелия.

Сосудистый эндотелий осуществляет взаимодействие между клетками крови и различными тканями и органами тела. Эндотелий играет главную роль в регуляции сосудистой проницаемости, тонуса сосудов, коагуляции, обеспечения тканей пластическими и энергетическими продуктами, выведения продуктов метаболизма [29]. Эти функции эндотелия чрезвычайно изменчивы, что имеет место при гипоксии, воздействии цитокинов, эндотоксинов, холестерина, никотина, хирургических манипуляциях, гемодинамических нарушениях.

Повреждение эндотелия приводит к расстройству кровотока в различных органах и тканях в связи с целым каскадом реакций: изменением сосудистого тонуса, реологических свойств крови, тромбообразованием и др. [5] (рис.1).

В данном обзоре мы попытались изложить современные представления об изменении состояния лейкоцитов и тромбоцитов при повреждении эндотелия сосудов.

Эндотелий и гемостаз: взаимодействие с тромбоцитами

Одной из ключевых функций эндотелия является сохранение жидкого состояния протекающей по сосудам крови, что обеспечивается антитромботической (тромборезистентной) поверхностью находящегося в покое эндотелия, имеющего антикоагулянтные (антитромбин III, гликозаминогликаны, ингибитор пути тканевого фактора), профибринолитические (тканевой активатор плазминогена, места связывания для плазминогена) и тромбоцит-ингибирующие (оксид азота NO, простагландин, монооксид углерода, эктоАДФ-аза) свойства [47].

При повреждении стенки сосуда эндотелиоциты быстро трансформируют свой антитромботический статус в протромботический. При этом ускоряется коагуляция (экспрессия тканевого тромбопла-

стина, появление мест связывания факторов коагуляции и фибрина), ингибируется фибринолиз (за счёт ингибитора активатора плазминогена, тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза) и активируются тромбоциты (при участии фактора фон Виллебранда, фактора активации тромбоцитов ФАТ). Динамическое равновесие анти- и протромботического статуса эндотелия сдвигается в сторону последнего даже при прекращении воздействия факторов, вызывающих повреждение эндотелия [7].

Циркулирующие тромбоциты распознают участки повреждения сосуда и адгезируются к нему. Адгезия тромбоцитов медируется фактором фон Виллебранда [41], «приклеивающему» тромбоциты через мембранный гликопротеин GP Ib к экстрацеллюлярному матриксу, а также связыванием тромбоцитов с субэндотелиальным коллагеном через специфические рецепторы [30]. Адгезированные тромбоциты затем активируются гуморальными факторами плазмы (адреналин, тромбин), высвобождающимися из активированных клеток медиаторами (АДФ, серотонин) и компонентами экстрацеллюлярного матрикса (коллаген, фактор фон Виллебранда) [6] и секретируют содержимое своих цитоплазматических гранул (АДФ, серотонин, АТФ, фибриноген, фактор фон Виллебранда, тромбоспондин, фибронектин, тромбосан А₂, трансформирующий фактор роста- α и β , высвобождаемый из тромбоцитов фактор роста).

Конечной стадией активации тромбоцитов является их агрегация, приводящая к формированию тромбоцитарного тромба. Фибриноген связывается со специфическими мембранными рецепторами тромбоцитов, которые локализованы в GP IIb/IIIa интегринам комплексе [34], образуя мостики между тромбоцитами.

Взаимосвязь тромбоза и воспаления: роль тромбоцитов в активации лейкоцитов

Процессы тромбоза и воспаления играют важную роль в патогенезе острых ишемических синдромов. Развитие протромботического, прокоагулянтного и провоспалительного состояния может ре-

гулироваться прямым взаимодействием лейкоцитов и тромбоцитов, что значительно повышает активацию полиморфноядерных лейкоцитов [40]. При воспалении увеличивается коагуляция за счёт увеличения экспрессии тромбопластина, молекул адгезии лейкоцитов, уменьшения фибринолитической активности. В свою очередь, тромбин может усиливать воспалительный ответ [13].

В месте повреждения стенки сосуда с помощью тромбоцитов и образования фибрина осуществляется первичный гемостаз. Адгезированные тромбоциты и связанный с эндотелиальным экстрацеллюлярным матриксом фибрин увеличивают роллинг, адгезию лейкоцитов. Лейкоциты адгезируют к фибрину через интегрин-зависимый механизм при небольшом напряжении сдвига (20-200 мПа). При более высоком напряжении сдвига (>200 мПа) дополнительные механизмы (активация тромбоцитов) необходимы для взаимодействия лейкоцитов с фибриновой сетью [26]. Адгезия тромбоцитов в месте повреждения приводит к экспрессии эндотелиоцитами Р-селектина, что приводит к адгезии лейкоцитов к эндотелию при высоком напряжении сдвига (до 640 мПа) [25].

Также фибриноген, который является одним из факторов риска атеросклероза, участвует в адгезии лейкоцитов к эндотелию, способствуя тромбообразованию и повреждению эндотелиоцитов [45].

Активированные тромбоциты в больших количествах секретируют тромбоцитарный фактор-4 (член семейства хемокинов), который увеличивает взаимодействие эндотелия с лейкоцитами через экспрессию на последних L-селектина и лимфоцит-ассоциированного антигена LFA-1, в то время как другой хемокин ИЛ-6 вовлекает макрофагальный антиген MAC-1 [35].

В свою очередь, полиморфноядерные лейкоциты через интегрин CD11b увеличивают образование фибрина на субэндотелии в условиях кровотока [19]. Тромбоциты в повреждённой сосудистой стенке формируют поверхность для адгезии лейкоцитов. Связывание тромбоцитов с моноцитами и нейтрофилами увеличивают Р-

селектин, а также активированный β_2 -интегрин CD11b/CD18 [14]. Экспрессия молекул адгезии на поверхности лейкоцитов не зависит от роста тромба, однако адгезированные лейкоциты, возможно, играют решающую роль в ограничении размера тромба, что подтверждают электронограммы лизированных и фагоцитированных тромбоцитов [18].

В отсутствие тромбоцитов клетки (эндотелиоциты, гладкие миоциты, фибробласты) и матриксные протеины (фибриноген, коллаген, фибронектин) не могут поддержать адгезию лейкоцитов. Адгезия нейтрофилов возрастает пропорционально увеличению покрытия эндотелия тромбоцитами до 15 % общей площади эндотелиальной выстилки. Когда роллинг лейкоцитов происходит на эндотелии с относительно редко расположенными тромбоцитами, скорость их движения резко возрастает при движении по свободной от тромбоцитов поверхности. При увеличении покрытия тромбоцитами свыше 15 % поверхности эндотелия скорость роллинга лейкоцитов снижается. Наличие агрегатов тромбоцитов и дополнительная стимуляция тромбоцитов тромбином не увеличивают адгезию лейкоцитов [49].

Тесная кооперация между лейкоцитами и тромбоцитами в осуществлении воспаления и коагуляции установлена у пациентов с ишемической болезнью сердца. У больных острым инфарктом миокарда, которым была проведена коронарная ангиопластика, тенденция к ретромбозу была больше в группе с большим уровнем лейкоцитов, тромбоцитов и фибриногена (62%), чем в группе с нормальными лабораторными показателями (21%) ($p < 0,01$). Обнаружение повышения уровней лейкоцитов, тромбоцитов и фибриногена в острой фазе инфаркта миокарда подтверждает роль воспаления в патогенезе тромботического процесса, обуславливающего окклюзию коронарных сосудов при отсутствии значительного стеноза [48].

Взаимосвязь повреждения эндотелия и активации лейкоцитов в патогенезе кардиоваскулярных заболеваний

Эндотелий, являясь главным «дирижёром» микроциркуляции, имеет различные механизмы регуляции функционального состояния контактирующих с ним циркулирующих клеток крови, в частности, лейкоцитов. Лейкоциты, тромбоциты и эндотелиоциты взаимодействуют в местах повреждения сосудов и воспаления через молекулы адгезии и рецепторы к ним, расположенные на поверхности клеток. Взаимодействие лиганд - рецептор приводит к запуску внутриклеточных сигналов, приводящих к модуляции биологических свойств как эндотелиоцитов, так и лейкоцитов [12]. Признаками активации лейкоцитов являются адгезия и агрегация, увеличение синтеза арахидоновой кислоты и её метаболитов, секреция лизосомальных ферментов, «окислительный взрыв».

Наиболее значимые факторы, регулирующие эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия:

1. Стимуляторы адгезии лейкоцитов:

Цитокины (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- α) стимулируют экспрессию эндотелием молекул адгезии VCAM-1 [27]; хемотаксические цитокины (хемокины) индуцируют адгезию лейкоцитов к эндотелию и облегчают трансэндотелиальный переход лейкоцитов [28];

Ангиотензин II, увеличивая образование активных форм кислорода (супероксид анион) [36], значительно повышает адгезию и миграцию лейкоцитов [42];

Эндотелин-1 индуцирует повышение уровня ИЛ-8 – хемоаттрактанта для нейтрофилов. Этот эффект усиливается цитокинами ИЛ-1 β и фактором некроза опухоли α (ФНО- α), ослабляется трансформирующим фактором роста- β [21];

Активные формы кислорода могут прямо усиливать активацию полиморфноядерных лейкоцитов и их адгезию к эндотелию [15].

2. Ингибиторы адгезии лейкоцитов:

Оксид азота NO, высвобождаемый из эндотелия, ингибирует взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов с повреждённой стенкой сосуда в условиях кровотока, соответствующих умеренному и выраженному стенозу артерий [38]. При этом NO может уменьшать вызванную нейтрофи-

лами контрактильную дисфункцию миокарда [33];

Брадикинин предотвращает постишемические миграцию и адгезию лейкоцитов [43].

Антитромбин III уменьшает поступление лейкоцитов в очаг воспаления [31].

Баланс между 1-ой и 2-ой группами факторов во многом определяется функциональным состоянием эндотелия и степенью его повреждения. В ответ на различные стимулы (ИЛ-1, ФНО- α , оксидативный стресс, окисленные липопротеины низкой плотности [39], гипергликемия [23]) происходит активация эндотелия [37]. Активация эндотелия проходит в 2 стадии [3]:

1-я стадия протекает быстро, не требует синтеза белков *de novo* и активации генома. При этом происходит экспрессия Р-селектина и высвобождение фактора фон Виллебранда.

2-я стадия - необходимо время для воздействия факторов, стимулирующих синтез белков и транскрипцию генов, кодирующих синтез цитокинов, молекул адгезии и тромбопластина.

Активация эндотелия проявляется экспрессией молекул адгезии, сменой антитромботического фенотипа на протромботический, продукцией цитокинов, экспрессией молекул II класса HLA, а также потерей сосудистой интеграции эндотелиоцитов [24]. При этом высока вероятность повреждения эндотелия и появления в крови циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов (ЦЭК). Процесс десквамации отражает обновление эндотелия, утратившего способность выполнять присущие ему функции вследствие старения или воздействия повреждающих факторов. Установлено, что фенотип ЦЭК отражает состояние эндотелия *in situ* [44]. В эндотелиоцитах (как фиксированных, так и циркулирующих) происходит увеличение секреции фактора активации тромбоцитов [13], уменьшение активности антикоагулянтных компонентов (тромбомодулин, гепаран сульфат, ингибитор пути тканевого фактора) [8], на эндотелиальной поверхности экспрессируется тромбопластин [16]. Присутствие апоптозных ЦЭК увели-

чивает образование тромбина в плазме [7]. Эндотелиоциты могут регулировать дегрануляцию нейтрофилов, которая является важным этапом воспаления. Дегрануляция нейтрофилов коррелирует с их адгезией к стимулированному эндотелию и зависит от времени инкубации эндотелия с цитокинами, их концентрации и времени инкубации эндотелия с лейкоцитами [46]. В культуре эндотелия человека HUVEC обнаружено, что эндотелиоциты через кальмодулин ингибируют выделение ФНО- α из моноцитов и увеличивают выделение нейтрофильной эластазы [22]. Также стимулирует высвобождение нейтрофильной эластазы *in vitro* растворимый фрагмент молекулы адгезии sICAM-1 [4]. Эндотелий микрососудов усиливает фагоцитирующие свойства макрофагов через высвобождение ФАТ [32].

Можно предположить, что повреждение и/или активация эндотелия вследствие действия вышеуказанных факторов запускает механизмы активации лейкоцитов, которые при этом, в свою очередь, могут повреждать эндотелиоциты. В патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний большую роль играет ишемически-реперфузионное повреждение. Реперфузия ишемизированных тканей ассоциирована с дисфункцией микроциркуляторного русла (МЦР), что проявляется нарушением эндотелий-зависимой дилатации артериол, повышением фильтрации плазмы и образованием лейкоцитарных «пробок» в капиллярах, трансмиграцией лейкоцитов и экстравазацией протеинов плазмы в посткапиллярных венулах. Эндотелий является ключевым звеном в инициации ишемически-реперфузионного повреждения. Активированные эндотелиоциты после реперфузии во всех сегментах МЦР продуцируют больше активных форм кислорода и меньше NO. Этот дисбаланс проявляется в продукции и высвобождении медиаторов воспаления (ФАТ, ФНО- α), увеличении биосинтеза молекул адгезии, что увеличивает адгезию лейкоцитов к эндотелию. Следствием этого может быть развитие лейкоцит-зависимого повреждения МЦР, характеризующегося синдромом множественной органной дисфункции [11].

Нами проведено исследование адгезивных и агрегационных свойств лейкоцитарной суспензии и содержания циркулирующих в крови эндотелиоцитов (ЦЭК) у 50 больных артериальной гипертензией II степени, поступивших в стационар в связи с острым повышением артериального давления (АД) и получающих поддерживающую гипотензивную терапию эналаприлом в дозе 20-40 мг в сутки. Адгезия лейкоцитов определялась на основании способности лейкоцитарной суспензии задерживаться пористыми фильтрами. Агрегацию лейкоцитов, индуцированную адреналином, изучали методом [Born G., 1962] на агрегометре «СОЛАР». Количество ЦЭК определяли по методу [Hladovec J., 1978], основанному на изоляции десквамированных клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим осаждением агрегатов тромбоцитов после добавления АДФ. Больных наблюдали последующие 2 года и регистрировали число инфарктов миокарда, транзиторных ишемических атак, инсультов и летальных исходов.

Выявлено, что острые повышения АД сопровождаются повышением содержания ЦЭК с 105 ± 7 до 145 ± 9 клеток на 100 мкл. Также увеличивается число скоплений ЦЭК (с $6,2 \pm 0,6$ до $8,2 \pm 0,6\%$). Наибольшее количество ЦЭК обнаружено у больных, перенесших инфаркт миокарда ($r=0,43$; $p=0,002$). Повышение числа ЦЭК достоверно коррелировало с развитием в последующем острых расстройств коронарного и церебрального кровотока: инфарктов миокарда ($r=0,29$; $p=0,04$), транзиторных ишемических атак ($r=0,31$; $p=0,02$), инсультов ($r=0,43$; $p=0,002$) и летальных исходов ($r=0,32$; $p=0,03$). Во время повышения АД у больных отмечалось достоверное повышение адгезивных (с $5,2 \pm 0,3$ до $7,1 \pm 0,4\%$) и агрегационных (степени агрегации с $12,3 \pm 1,3$ до $13,8 \pm 1,3\%$; скорости – с $6,2 \pm 0,5$ до $7,6 \pm 0,6\%$ /мин) свойств лейкоцитов. Повышение адгезионной способности активированных нейтрофилов также зарегистрировано у больных АГ в исследованиях Шляхто Е.В. и соавт. [2]. Выявлено, что увеличение содержания циркулирующих в крови эндотелиоцитов и

их скоплений у больных артериальной гипертензией коррелировало с повышением адгезивных свойств лейкоцитов (соответственно $r_1=0,61$ и $r_2=0,45$; $p<0,01$), что подтверждает взаимосвязь повреждения эндотелия и активации лейкоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воздействие разнообразных факторов может приводить как к изменению функционального состояния, так и к повреждению эндотелиального слоя, что запускает сложный каскад межклеточных взаимодействий. Происходящая при этом активация лейкоцитов и тромбоцитов реализуется в виде усиления процессов тромбоза и воспаления, лежащих в основе развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. Это обстоятельство подчёркивает необходимость разработки адекватных методов лечения, направленных как на коррекцию дисфункции и повреждения эндотелия, так и на модулирование функциональной активности лейкоцитов и тромбоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козловский В.И., Баркун С.П. Способ и устройство для определения деформируемости эритроцитов // *Здравоохранение Беларуси*. – 1994. – № 1. – С. 63-64.
2. Шляхто Е.В., Моисеева О.М., Лясникова Е.А. и др. Реологические свойства крови и функции эндотелия у больных гипертонической болезнью // *Кардиология*. – 2004. – № 4. – С. 20-23.
3. Bach F.H., Robson S.C., Winkler H. et al. Barriers to xenotransplantation // *Nature Medicine*. – 1995. – V. 1. – P. 869-873.
4. Barnett C.C. Jr., Moore E.E., Moore F.A. Soluble ICAM-1 (sICAM-1) provokes PMN elastase release // *J. Surg. Res.* – 1996. – V. 63(1). – P. 6-10.
5. Bianciardi P., Rignano A., Vandone P.L. et al. Vascular pathology. A study of some blood parameters indicative of leukocyte activation and platelet dysfunction // *Minerva. Cardioangiol.* – 1998. – V. 46(5). – P. 133-9.

6. Blockmans D., Deckmyn H., Vermeylen J. Platelet activation // *Blood Rev.* – 1995. – V. 9. – P. 143–156.
7. Bombeli T., Karsan A., Tait J.F. and Harlan J.M. Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant // *Blood.* – 1997. – V. 90. – P. 2429.
8. Bombeli T., Meller M., Haeberli A. Anti-coagulant properties of the vascular endothelium // *Thromb. Haemost.* – 1997. – V. 77. – P. 408.
9. Born G. V. R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // *Nature.* – 1962. – V. 194. – P. 927–929.
10. Camussi G., Aglietta M., Malavasi F. et al. The release of platelet-activating factor from human endothelial cells in culture // *J. Immunol.* – 1983. – V. 131. – P. 2397–2403.
11. Carden D.L., Granger D.N. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury // *J. Pathol.* – 2000. – V. 190(3). – P. 255–266.
12. Celi A., Lorenzet R., Furie B. et al. Platelet-leukocyte-endothelial cell interaction on the blood vessel wall // *Semin. Hematol.* – 1997. – V. 34(4). – P. 327–335.
13. Esmon C.T., Fukudome K., Mather T. et al. Inflammation, sepsis, and coagulation // *Haematologica.* – 1999. – V. 84(3). – P. 254–259.
14. Evangelista V., Manarini S., Sideri R. et al. Platelet/polymorphonuclear leukocyte interaction: P-selectin triggers protein-tyrosine phosphorylation-dependent CD11b/CD18 adhesion: role of PSGL-1 as a signaling molecule // *Blood.* – 1999. – V. 93(3). – P. 876–885.
15. Fraticelli A., Serrano C.V. Jr., Bochner B.S. Hydrogen peroxide and superoxide modulate leukocyte adhesion molecule expression and leukocyte endothelial adhesion // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1996. – V. 1310(3). – P. 251–259.
16. Galdal K.S. Thromboplastin synthesis in endothelial cells // *Haemostasis.* – 1984. – V. 14. – P. 378–385.
17. Gavin J.B., Maxwell L., Edgar S.G. Microvascular involvement in cardiac pathology // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1998. – V. 30(12). – P. 2531–2540.
18. Hagberg I.A., Roald H.E., Lyberg T. Adhesion of leukocytes to growing arterial thrombi // *Thromb. Haemost.* – 1998. – V. 80(5). – P. 852–858.
19. Hernandez M.R., Escolar G., Bozzo J. et al. Inhibition of fibrin deposition on the subendothelium by a monoclonal antibody to polymorphonuclear leukocyte integrin CD11b. Studies in a flow system // *Haematologica.* – 1997. – V. 82(5). – P. 566–571.
20. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // *Physiol. Bohemoslov.* – 1978. – V. 27, № 2. – P. 140 – 144.
21. Hofman F.M., Chen P., Jeyaseelan R. et al. Endothelin-1 induces production of the neutrophil chemotactic factor interleukin-8 by human brain-derived endothelial cells // *Blood.* – 1998. – V. 92(9). – P. 3064–3072.
22. Houston D.S., Carson C.W., Esmon C.T. Endothelial cells and extracellular calmodulin inhibit monocyte tumor necrosis factor release and augment neutrophil elastase release // *J. Biol. Chem.* – 1997. – V. 272(18). – P. 11778–11785.
23. Kado S., Wakatsuki T., Yamamoto M. and Nagata N. Expression of intercellular adhesion molecule-1 induced by high glucose concentrations in human aortic endothelial cells // *Life Sci.* – 2001. – V. 68. – P. 727–737.
24. Karen M.J., Beverley J. H. Endothelial cell activation // *B.M.J.* – 1998. – V. 316. – P. 1328–1329.
25. Kuijper P.H., Gallardo-Torres H.I., van der-Linden J.A. et al. Platelet-dependent primary hemostasis promotes selectin- and integrin-mediated neutrophil adhesion to damaged endothelium under flow conditions // *Blood.* – 1996. – V. 87(8). – P. 3271–3281.
26. Kuijper P.H., Gallardo-Torres H.I., Lammers J.W. et al. Platelet and fibrin deposition at the damaged vessel wall: cooperative substrates for neutrophil adhesion under flow conditions // *Blood.* – 1997. – V. 89(1). – P. 166–175.
27. Libby P., Aikawa M., Kinlay S. et al. Lipid lowering improves endothelial func-

- tion // *Int. J. Cardiology.* – 2000. – V. 74 (Suppl. 1). – P. 3-10.
28. Lloyd A.R., Oppenheim J.J., Kelvin D.J. et al. Chemokines regulate T cell adherence to recombinant adhesion molecules and extracellular matrix proteins // *J. Immunol.* – 1996. – V. 25. – P. 932-938.
29. Lusher T.F., Barton M. Biology of the endothelium // *Clin. Cardiol.* – 1997. – V. 10 (suppl II). – P. 3-10.
30. Nakamura T., Kambayashi J., Okuma M. Activation of the GP IIb-IIIa complex induced by platelet adhesion to collagen is mediated by both $\alpha_2\beta_1$ integrin and Gp VI // *J. Biol. Chem.* – 1999. – V. 274. – P. 11897-11903.
31. Ostrovsky L., Woodman R.C., Payne D. et al. Antithrombin III prevents and rapidly reverses leukocyte recruitment in ischemia/reperfusion // *Circulation.* – 1997. – V. 96(7). – P. 2302-2310.
32. Owaki T., Meneshian A., Maemura K. et al. Endothelial cells potentiate phagocytic killing by macrophages via platelet-activating factor release // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2000. – V. 278(1). – P. 269-276.
33. Pabla R., Buda A.J., Flynn D.M. et al. Nitric oxide attenuates neutrophil-mediated myocardial contractile dysfunction after ischemia and reperfusion // *Circ. Res.* – 1996. – V. 78(1). – P. 65-72.
34. Peerschke E.I.B., Lopez J.A. Platelet membranes and receptors // In Loscalzo J, Schafer AI (eds): *Thrombosis and Hemorrhage.* 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins. – 1998. – P. 229-260.
35. Petersen F., Bock L., Flad H.D. et al. Platelet factor 4-induced neutrophil-endothelial cell interaction: involvement of mechanisms and functional consequences different from those elicited by interleukin-8 // *Blood.* – 1999. – V. 94(12). – P. 4020-4028.
36. Pitt B., Pepine C., o'Neill B. et al. Modulation of ACE inhibitor efficacy on coronary endothelial dysfunction by low density lipoprotein cholesterol // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – V. 29 (2, suppl A). – P. 70A. Abstract 714-5.
37. Pober J.S. Cytokine-mediated activation of vascular endothelium // *Am. J. Pathology.* – 1988. – V. 133. – P. 426-433.
38. Provost P., Merhi Y. Endothelium-derived nitric oxide decreases polymorphonuclear leukocyte interaction with the deeply injured arterial wall under intermediate and high shear conditions // *Thromb. Haemost.* – 1997. – V. 78(2). – P. 939-946.
39. Rajavashisth T.B., Yamada H., Mishra N.K. Transcriptional activation of the MCSF gene by minimally modified LDL: involvement of NF κ B // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1995. – V. 15. – P. 1591-1598.
40. Rhee B.G., Hall E.R., McIntire L.V. Platelet modulation of polymorphonuclear leukocyte shear induced aggregation // *Issue 1.* – 1986. – V. 67. – P. 240-246.
41. Ruggeri Z.M. Von Willebrand factor // *J. Clin. Invest.* – 1997. – V. 100(Suppl 11). – P. S41-46.
42. Sanz M.J., Piqueras L., Alvarez A. et al. Angiotensin II induces leukocyte rolling, adhesion and emigration within the rat mesenteric microcirculation // *Meth. and Find. Exp. and Clin. Pharmacol.* – 1999. – P. 38.
43. Shigematsu S., Ishida S., Gute Dean C. et al. Bradykinin prevents postischemic leukocyte adhesion and emigration and attenuates microvascular barrier disruption // *Amer. J. Physiol.* – 1999. – V. 1. – P. H161-H171.
44. Solovey A. et al. Circulating activated endothelial cells in sickle cell anemia // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – V. 337. – P. 1584-1590.
45. Sriramarao P., Languino L.R., Altieri D.C. Fibrinogen mediates leukocyte-endothelium bridging in vivo at low shear forces // *Blood.* – 1996. – V. 88(9). – P. 3416-3423.
46. Topham M.K., Carveth H.J., McIntyre T.M. et al. Human endothelial cells regulate polymorphonuclear leukocyte degranulation // *FASEB-J.* – 1998. – V. 12(9). – P. 733-746.
47. Wu K.K., Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis // *Ann. Rev. Med.* – 1996. – V. 47. – P. 315-331.

48. Zanini R., Curello S., Bonandi L. et al. Etiopathogenesis of acute myocardial infarction: role of early leukocytosis // *Cardiologia*. – 1998. – V. 43(9). – P. 925-931.
49. Zwaginga J.J., Torres H.I., Lammers J. et al. Minimal platelet deposition and activation in models of injured vessel wall ensure optimal neutrophil adhesion under flow conditions // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – V. 19(6). – P. 1549-1554.

SUMMARY

Kazlousky U.I., Akulionak A.U.

ENDOTHELIAL DAMAGE AS A FACTOR RESULTING IN ACTIVATION OF LEUKOCYTES AND PLATELETS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

The influence of different factors may result in endothelial layer damage, which

causes complex cascade of cellular interactions. The activation of leukocytes and platelets having place during this process leads to thrombosis and inflammation. These processes are the main processes in development of cardiovascular pathology.

It was revealed that increasing of level of circulating endothelial cells correlates with the increasing of adhesive properties of leukocytes in patients with arterial hypertension ($r=0,61$; $p<0,01$). This fact proves the link between the endothelial damage and leukocytes activation. Increasing of circulating endothelial cells is the prognostic factor for development of cardiovascular accidents – myocardial infarctions ($r=0,29$; $p=0,04$), strokes ($r=0,43$; $p=0,002$), and deaths ($r=0,32$; $p=0,03$).

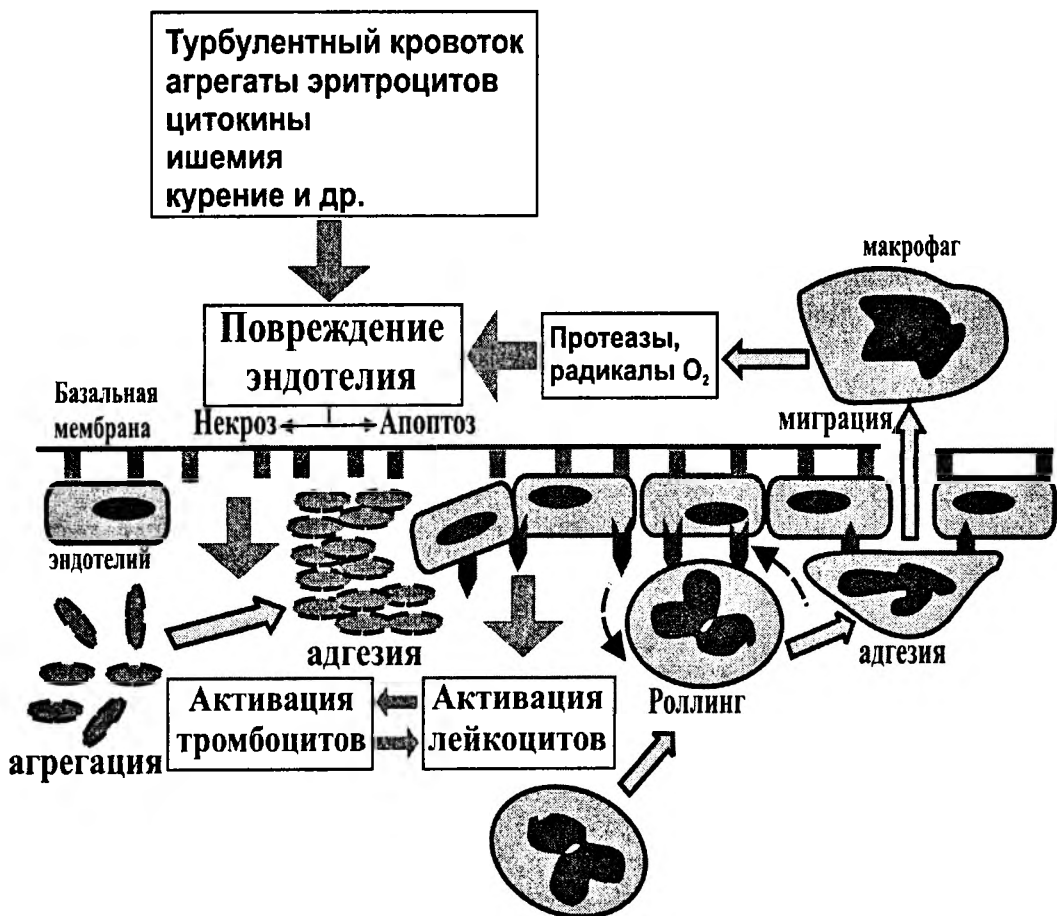


Рис. 1. Активация лейкоцитов и тромбоцитов при повреждении эндотелия